

Du signe clinique au diagnostic

Drusen radiaires maculaires dominants

Dr Bernard PUECH
Service d'Exploration de la Vision et Neuro-Ophtalmologie
Hôpital Roger Salengro.
LILLE FRANCE

1. Généralités

La maladie levantine est une maculopathie héréditaire débutant chez l'adulte jeune par un aspect de drusen multiples à disposition radiaire situés autour de la macula et sur la macula. Elle évolue vers un remaniement global du pôle postérieur constitué de drusen confluents, de remaniements de l'épithélium pigmenté avec soulèvements séreux et complications néovasculaires¹.

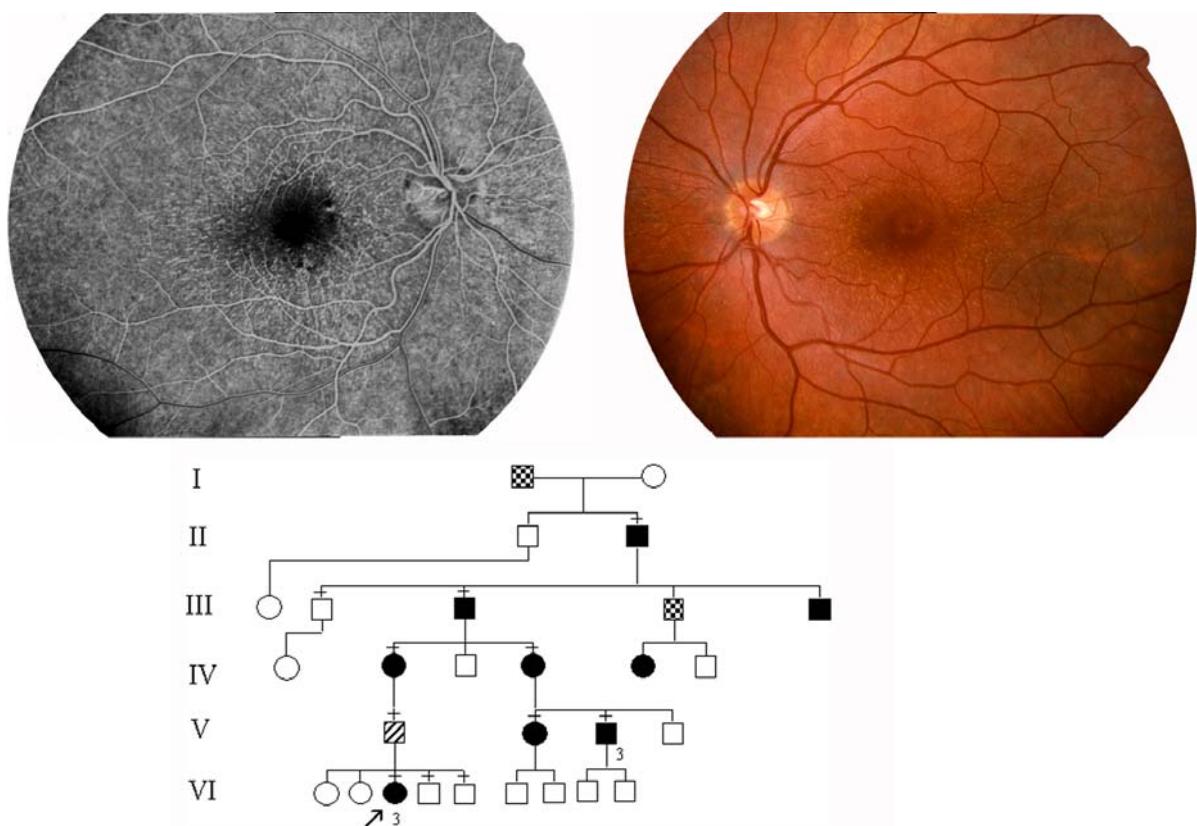


Fig. 1: Drusen radiaires débutants. Patiente de 31 ans sans aucun signe fonctionnel. Découverte fortuite des fins drusen radiaires.

Héritérité : Cette maculopathie dont l'héritérité est autosomique est rare et secondaire à une mutation faux-sens (p.Arg345Trp) dans le gène *EFEMP1* (*EGF* containing Fibrillin like Extracellular Matrix Protein 1).

La maladie entraîne le dépôt d'un matériel extracellulaire sur la lame basale entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire qui par son extension entraîne un dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire et la présence de molécules immunomodulatrices dont celles de la cascade du complément responsable de processus inflammatoires que l'on peut également retrouver dans la DMLA.

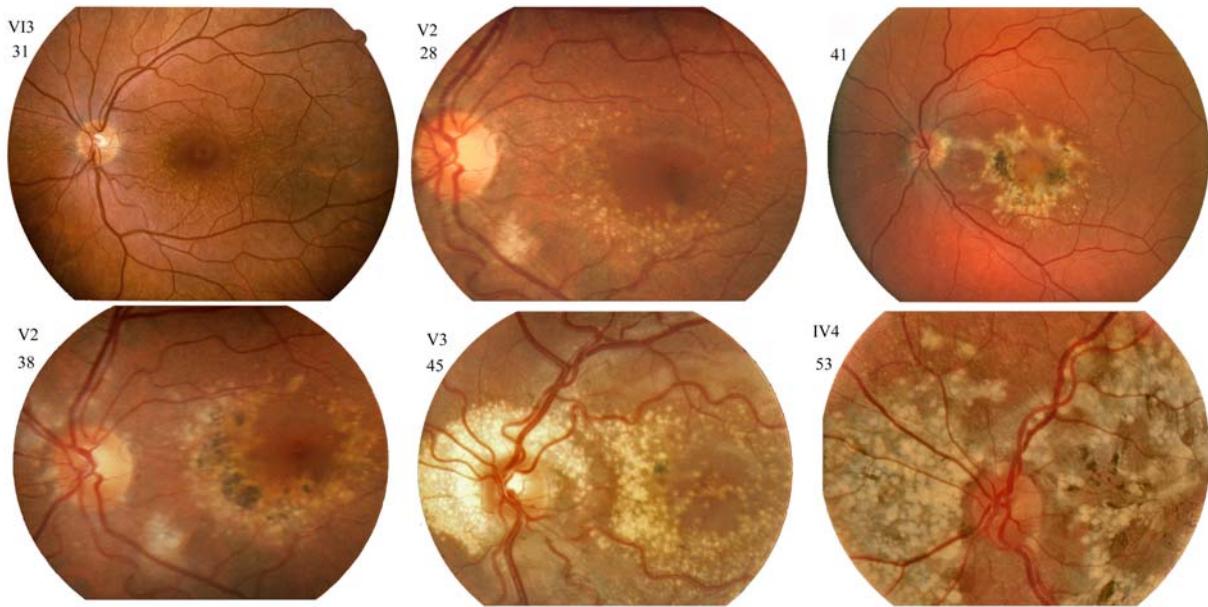


Fig.2 : Localisation des drusen et évolution de la maculopathie. Les chiffres romains renvoient à l'arbre de la figure 1 et les chiffres arabes à l'âge.

Signes cliniques. La maladie peut être de découverte fortuite lors d'un fond d'œil ou secondaire à une métamorphopsie et à une baisse d'acuité visuelle vers la 4^{ème} ou 5^{ème} décennie de la vie. Le véritable début est cependant totalement asymptomatique, dès la deuxième ou troisième décennie, avec l'apparition des premiers drusen.

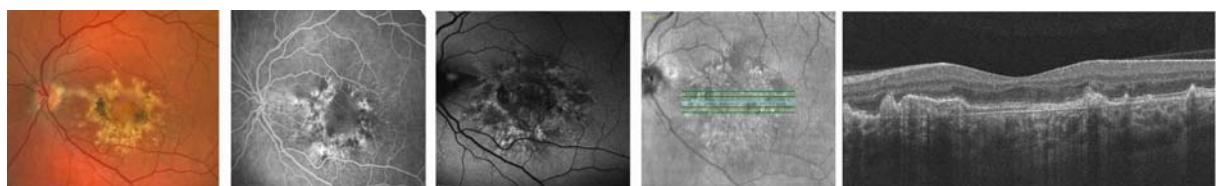


Fig.3 : Angiographie autofluorescence et OCT. Patiente de la figure 2. AV : 9/10 OD et 10/10 OG ; Drusen confluents apparaissant comme un matériel hyper réfléctif homogène et épais soulevant l'ensemble de la rétine.

Stades cliniques. Parfaitement décrite en 1991¹ (Fig.1), la maculopathie commence au **stade de début**, imperceptiblement vers l'âge de 20 ans par de premiers et fins drusen ; toutes petites ponctuations discrètes au pôle postérieur qui viennent envahir progressivement la

réginon maculaire (Fig.1). Ils sont fins, un peu ovalaires et ont un aspect ligné ou peigné et semblent rayonner autour d'une fovéola. Cette dernière semble par contraste trop sombre et le bord de la papille est pratiquement toujours le siège de quelques drusen. Au **stade d'état** suivant, apparaît autour de la macula un anneau concentrique de drusen d'aspect un peu différent (Fig.3). Ces seconds drusen sont plus larges, plus denses, arrondis, plus ou moins confluents, un peu « colloïdes » et sont accompagnés d'une altération de l'épithélium pigmentaire faite de métaplasie fibreuse, d'hyperplasie et de pigmentations. En dehors de cet anneau pérимaculaire se développe en continuité un deuxième anneau autour de la papille. Au **stade terminal**, la papille et macula sont englobées dans une coalescence d'amas drusenoïdes du pôle postérieur qui font le lit des complications néo-vasculaires (fig. :4).

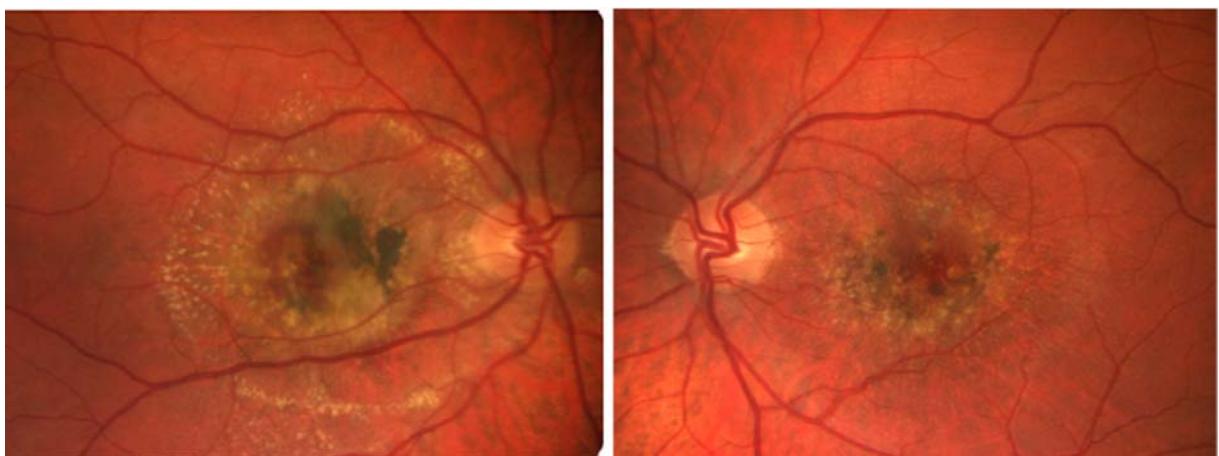


Fig. 4 : Complication néo-vasculaire chez un patient de 38 ans avec baisse d'acuité visuelle droite récente accompagnée de métamorphopsies. OD 7/10 et OG 10/10. La macula droite est le siège d'un soulèvement pigmenté entouré d'une couronne exsudative dont les exsudats périphériques semblent prendre également une disposition radiaire.

L'aspect ophtalmoscopique est caractéristique et de diagnostic rapide. Le diagnostic et sa transmission dominante peuvent être confirmé par l'examen des ascendants et descendants puisque l'affection est toujours dominante mais il existe une variabilité inter et intra familiale et **un** cas de non-pénétrance a déjà été décrit.

2. Examens essentiels au diagnostic

2.1. Les clichés en autofluorescence font la distinction entre les larges drusen qui sont autofluorescents alors que les fins drusen radiaires sont à peine visibles. On recherchera les drusen du bord papillaire et une périphérie qui reste normale. La fluorescence maculaire reste également longtemps normale ⁴.(Fig. :5)

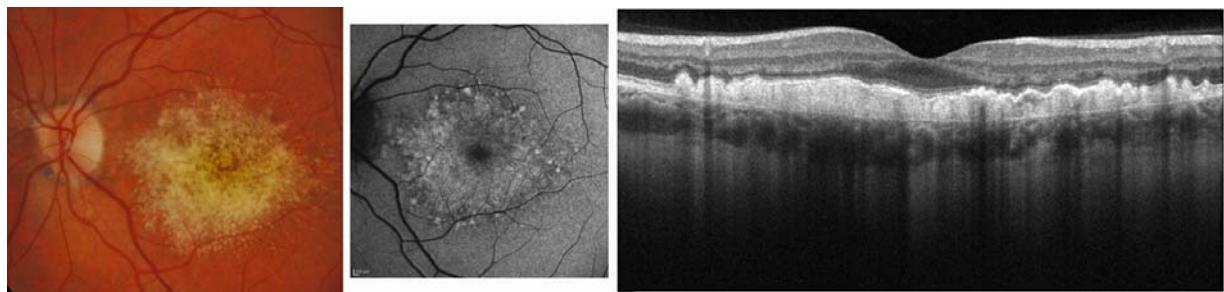


Fig.5 : Femme de 37 ans avec amas drusenoïde maculaire. AV: 9/10 OD et 7/10 OG. **En autofluorescence**, les drusen radiaires peignés sont trop petits pour être observés en autofluorescence, la couronne des drusen qui entourent la fovéola est hyperfluorescence. La fovéola semble épargnée et de fluorescence normale mais à l'**OCT** le matériel hyper réfléctif a bien envahi macula et fovéola. Il n'est donc pas hyperfluorescent. La membrane limitante externe est continue mais la jonction de SE/SI est altérée.

2.2. A l'OCT spectral on trouve le matériel hyperréflectif homogène épais et continu au-dessus de la membrane basale de Bruch de l'épithélium pigmentaire. Ce matériel soulève et déforme de la ligne des cellules rétiniennes sus-jacente. Cette ligne conserve cependant une morphologie reconnaissable mais bosselée ou ondulée (Fig.5). La ligne des photorécepteurs maculaires disparaît assez tardivement.

3. Autres examens paracliniques

3.1. L'angiographie fluorescéinique n'est utile que pour les complications néo vasculaires. Les drusen qu'il soient fins ou plus larges sont nettement visibles. A l'ICG ils sont hypofluorescents aux temps précoce et hyperfluorescents aux temps tardifs et entourés d'un liseré hypofluorescent.

3.2. Le pic et des réponses paracentrales de l'ERG multifocal sont altérés, ce qui confirme le diagnostic de maculopathie alors que l'ERG champ total est le plus souvent normal mais le Flicker 30-Hz peut être altéré. Un retard à l'adaptation à l'obscurité est décrit de façon classique et l'EOG est normal.

3.3. En biologie moléculaire, il n'existe qu'une seule mutation faux-sens dans le gène EFEMP1. Le fait que l'on ne connaisse que cette mutation en Europe ou aux Etats-Unis suggère un effet fondateur assez ancien. Toutefois la maladie apparaît hétérogène et il existe probablement d'autres gènes puisqu'on ne trouve pas toujours cette mutation.

4. Evolution

L'acuité visuelle chute en quelques décennies et la maladie doit être considérée comme sévère puisqu'elle conduit souvent à une cécité centrale vers la septième décennie.

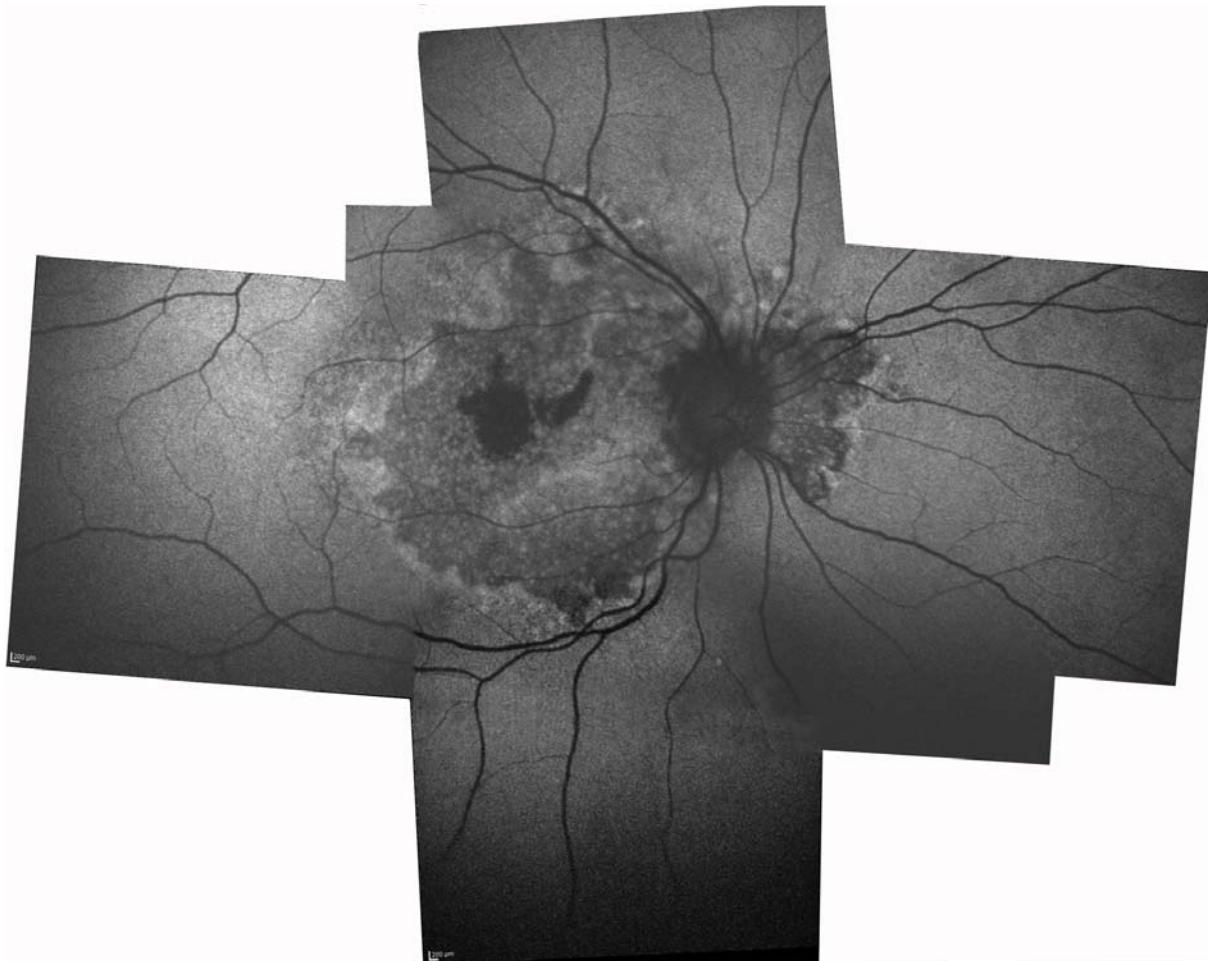


Fig.6 : Femme de 47 ans, sœur de la patiente de la figure 4. Les drusen envahissent la macula et le pôle postérieur et englobent la papille. Il n'y a toujours pas de complication vasculaire mais l'altération maculaire est évidente **en autofluorescence** avec une plage d'atrophie hypofluorescente paracentrale. La périphérie et les vaisseaux sont normaux.

5 Formes atypiques

5.1. Une même mutation génétique serait à l'origine de deux tableaux cliniques qui seraient tout de même phénotypiquement très proches. La choroïdite de Doyne ne présenterait pas l'aspect radiaire initial de la maladie levantine ? Il s'agit pour nous d'une même affection à expression familiale variable.

5.2. Il n'est pas décrit de formes unilatérales ou très asymétriques en dehors de complication néovasculaire.

6. Diagnostic différentiel

Il doit comporter les dégénérescences liées à l'âge et les maculopathie associées à des drusen. Chez les patients assez jeunes éliminer les formes a-minima de la dystrophie de la Caroline du Nord qui peuvent ne présenter que de très fins drusen-like de la région maculaire. Bien des patients ont des drusen de type cuticulaires ou basal laminar drusen peu nombreux avec aspect de ciel étoilé sans pour autant développer les complications sévères de la maladie levantine. Certains de ces patients ont une accumulation de matériel vitellin central avec des mutations possibles dans le gène *PRPH2*. D'autres patients ont un aspect de drusen cuticulaires et ont des variants dans le gène *CFH* (complement facteur H).

7. Aspects thérapeutiques

Les complications peuvent être traitées par injection d'anti-VEGF plutôt que par laser et thérapie photo dynamique qui se justifiaient avant l'apparition des anti-VGEF.

Bibliographie

- 1. Puech B.** *Malattia leventinese*. In: *Les dystrophies héréditaires de la macula*. Bulletin des Sociétés d'ophtalmologie de France. Rapport annuel 1991. 249-253.
- 2. Vogt A.** *Die Ophthalmoskopie im rotfreien Licht*. In Graefe A, Saemish T (eds.) *Handbuch der gesammten Augenheilkunde. Untersuchungsmethoden*. 3rd ed. Berlin Leipez, verlag von Wilhelm Engelmann. 1925; 1-118.
- 3. Michaelides M, Jenkins SA, Brantley MA, Jr., et al.** *Maculopathy due to the R345W substitution in fibulin-3: distinct clinical features, disease variability, and extent of retinal dysfunction*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47:3085-3097.
- 4. Souied EH, Leveziel N, Letien V, et al.** *Optical coherent tomography features of malattia leventinese*. Am J Ophthalmol. 2006;141:404-7.